



University
of Glasgow

Cai, L., Gao, H., Luo, X., and Nie, Y. (2015) Multi-scale modelling of the human left ventricle. *Scientia Sinica Physica, Mechanica and Astronomica*, 45(2), 24702.

This is the accepted version with English abstract.

The published version is available doi:[10.1360/SSPMA2013-00100](https://doi.org/10.1360/SSPMA2013-00100)

Copyright © 2015 Science China Press

<http://eprints.gla.ac.uk/128776/>

Deposited on: 21 September 2016

左心室多尺度模拟

蔡力^{①*}, 高昊^{②*}, 罗小玉^②, 聂玉峰^①

① 西北工业大学理学院, 西安 710129;

② 英国格拉斯哥大学数学与统计学院, 格拉斯哥 G12 8QW

* E-mail: caili@nwpu.edu.cn, hao.gao@glasgow.ac.uk

收稿日期: 2013-11-21; 接受日期: 2014-00-00

国家自然科学基金资助项目(批准号: 11101333, 11071196)、英国 EPSRC 资助项目(批准号: EP/I029990/1)、西北工业大学中央高校基本科研业务费基础研究基金资助项目(批准号: 3102014JCQ01075)

摘要 本文给出了左心室多尺度模拟的整体框架: 利用改进的 Level Set 模型来分割心脏核磁共振图像, 进而可获得三维左心室计算模型; 采用 Holzapfel-Ogden 非线性各向异性模型来模拟左心心肌的被动力学响应; 优化带激励电流项的 Fenton-Karma 细胞尺度的电势模型来模拟左心室器官的主动收缩过程. 再基于推广的 Immersed Boundary 法, 我们把上述左心室的被动弹性响应、主动收缩过程与血液流动进行流固耦合计算. 文中给出了左心室在舒张末期、收缩末期的数值结果, 与临床测量和前人所得结果相吻合, 验证了本文方法的有效性.

关键词 多尺度, 多物理场, 模拟, 左心室

PACS: 87.85.G-, 87.85.Tu, 87.19.ug, 87.57.-s

1 引言

心脏疾病是世界范围内影响人类寿命和生活质量的最主要疾病之一. 对心脏功能进行数学建模和力学仿真^[1-6], 对心脏疾病的早期检测和预防具有指导意义, 对于心脏病的治疗和减少其发病率、死亡率也是至关重要的.

心脏核磁共振图像 (Cardiac Magnetic Resonance, CMR) 能够提供高分辨率、高品质的图像, 对心脏的解剖结构和功能进行准确的描述, 是心脏疾病诊断的重要辅助手段, 对心血管疾病的早期无创诊断和准确预后评估具有重要意义^[7]. 而 Level Set 方法已被广泛地应用于医学图像分割等领域^[8,9], 其中比较经典的方法是 Chan 的主动轮廓线方法^[10]和 Li 的无重新初始化方法^[11]. 本文将基于改进的 Level Set 方法来分割 CMR 图像, 进而可获得相应三维计算区域重构.

Immersed Boundary (IB) 法则主要用于解决弹性固体浸入粘性不可压流体对应的流固耦合问题

^[12]: 弹性结构定义在拉格朗日坐标系, 而流体粘性、动量和不可压条件则定义在欧拉坐标系, 最后两个坐标系下的变量通过狄拉克 Delta 函数的积分变换来实现耦合. 在[13]中 Griffith 和 Luo 提出了基于有限元离散的 IB 模型 (IB/FE), 使得 IB 方法在实施过程中, 不再要求拉格朗日坐标系下的网格比欧拉坐标系下的网格更加细密, 而且非线性超弹性体能量方程能够应用于有限元离散结构体模拟. 本文将基于[13, 14]中 IB/FE 方法来模拟左心室从舒张末期到收缩末期这个过程. 其中, 左心室的被动响应将基于 Holzapfel-Ogden (HO) 非线性各向异性模型^[1]. 左心室的主动收缩应力则通过优化带激励电流项的 Fenton-Karma (FK-S) 细胞电势模型^[15]和 Niederer-Hunter-Smith (NHS) 模型^[16]来模拟.

基于上述方法, 本文最终给出了关于左心室多尺度模拟的整体框架, 成功模拟了个性化的左心室从舒张末期到收缩末期对应的心脏力学行为. 通过与基于 CMR 图像的结果和前人已有结果相比较, 验证了本文方法的可行性和有效性.

2 左心室计算模型的建立

为了进行相关力学计算, 本文将基于一个健康人类心脏舒张早期的 CMR 图像 (University of Glasgow 提供), 先分割出左心室的内、外壁边界, 再进行三维重构。在舒张早期 (在等容舒张之后), 二尖瓣刚刚打开, 此时左心室内压力最低, 其形状可近似认为接近于零载荷下的形态^[2]。采用[17]中改进的 Level Set 图像分割模型 (请见附录 A 中的 A5 式) 便可完成左心室一系列 CMR 图像中的内、外壁的分割 (请见图 1(a)). 将一系列分割结果先后导入 SolidWorks 和 Abaqus, 最终可获得如图 1(b)所示的左心室计算模型。

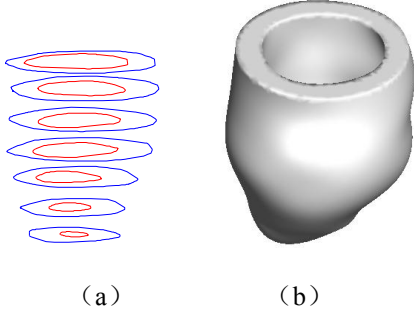


图 1 左心室的模型重构: (a)分割结果; (b)相应计算模型

为了计算左心室的被动弹性响应和主动收缩, 还需要利用[18]中的方法来生成相应的心肌纤维方向和片层方向。从左心室内壁到外壁, 心肌纤维旋转角为 -60° 到 60° , 片层角度变化范围是 -45° 到 45° 。

3 基于 IB/FE 方法的宏观多物理场模拟

为了模拟左心室舒张期、收缩期对应的流固耦合过程, IB/FE 被用来模拟耦合过程。假定该流固耦合系统所在的计算区域为 Ω , 结构体 (左心室) 所在的区域为 E 。 $\mathbf{x} = (x_1, x_2, x_3) \in \Omega$ 为给定的物理 (欧拉) 坐标, $\mathbf{X} = (X_1, X_2, X_3) \in E$ 为左心室 (拉格朗日) 坐标。给定如下映射 $\chi: (E, t) \rightarrow \Omega$, t 时刻结构体所在节点 \mathbf{X} 对应的物理坐标即为 $\chi(\mathbf{X}, t)$, 则 t 时刻左心室对应的物理区域就是 $\Omega^e(t) := \chi(E, t)$, 而剩余区域即为流体 (血液) 所

在区域, 记作 $\Omega^f(t) := \Omega - \Omega^e(t)$ 。

该流固耦合系统对应的控制方程如下^[13,19]:

$$\rho \frac{D\mathbf{u}(\mathbf{x}, t)}{Dt} = -\nabla p(\mathbf{x}, t) + \mu \Delta \mathbf{u}(\mathbf{x}, t) + \mathbf{f}^e(\mathbf{x}, t) \quad (1)$$

$$\nabla \cdot \mathbf{u}(\mathbf{x}, t) = 0 \quad (2)$$

$$\mathbf{f}^e(\mathbf{x}, t) = \int_E \mathbf{F}^e(\mathbf{X}, t) \delta(\mathbf{x} - \chi(\mathbf{X}, t)) d\mathbf{X} \quad (3)$$

$$\frac{\partial \chi(\mathbf{X}, t)}{\partial t} = \int_\Omega \mathbf{u}(\mathbf{x}, t) \delta(\mathbf{x} - \chi(\mathbf{X}, t)) d\mathbf{x} \quad (4)$$

其中 ρ 、 μ 、 $\mathbf{u}(\mathbf{x}, t)$ 、 $p(\mathbf{x}, t)$ 分别是流体密度、粘性、速度场和压力, $\frac{D}{Dt} = \frac{\partial}{\partial t} + \mathbf{u}(\mathbf{x}, t) \cdot \nabla$ 为欧拉材料导数, $\mathbf{f}^e(\mathbf{x}, t)$, $\mathbf{F}^e(\mathbf{X}, t)$ 为弹性体产生的欧拉应力密度和拉格朗日应力密度。 $\delta(\mathbf{x}) = \delta(x_1)\delta(x_2)\delta(x_3)$ 为三维狄拉克 Delta 函数。

在计算中, 我们采用有限差分方法离散欧拉方程(1)和(2), 同时采用有限元方法离散拉格朗日方程(3)。为使用标准有限元方法, 引入方程(3)的弱解形式如下:

$$\begin{aligned} \int_E \mathbf{F}^e(\mathbf{X}, t) \cdot \mathbf{V}(\mathbf{X}) d\mathbf{X} &= - \int_E \mathbf{P}^e(\mathbf{X}, t) : \nabla_{\mathbf{X}} \mathbf{V}(\mathbf{X}) d\mathbf{X} \\ &= \int_E (\nabla \cdot \mathbf{P}^e(\mathbf{X}, t)) \cdot \mathbf{V}(\mathbf{X}) d\mathbf{X} \quad (5) \\ &\quad - \int_{\partial E} (\mathbf{P}^e(\mathbf{X}, t) \mathbf{N}(\mathbf{X})) \cdot \mathbf{V}(\mathbf{X}) dA(\mathbf{X}) \end{aligned}$$

$\mathbf{N}(\mathbf{X})$ 为 E 的单位外法线方向, $\mathbf{P}^e(\mathbf{X}, t)$ 为第一 Piola-Kirchhoff 应力张量, $\mathbf{V}(\mathbf{X})$ 为任意拉格朗日试函数, 并假定在 ∂E 上不等于零。

根据文献[13,19,20], 整个流固耦合系统的柯西应力可以表述为

$$\boldsymbol{\sigma}(\mathbf{x}, t) = -p\mathbf{I} + \mu[\nabla \mathbf{u} + (\nabla \mathbf{u})^T] + \begin{cases} \boldsymbol{\sigma}^e & \text{for } \mathbf{x} \in \Omega^e \\ 0 & \Omega / \Omega^e \end{cases} \quad (6)$$

其中 $-p\mathbf{I} + \mu[\nabla \mathbf{u} + (\nabla \mathbf{u})^T]$ 类似流体应力, 同时存

在于流体和固体中, \mathbf{I} 为单位阵, $\boldsymbol{\sigma}^e$ 为固体 (心肌) 应力, 含被动和主动收缩应力, 可表述为

$$\boldsymbol{\sigma}^e = \frac{1}{J} \mathbf{P}^e \mathbf{F}^T \quad (7)$$

其中 $\mathbf{F} = \partial \mathbf{x} / \partial \mathbf{X}$ 为固体形变梯度张量, $J = \det(\mathbf{F})$. 另外, $\boldsymbol{\sigma}^e = \boldsymbol{\sigma}^p + \boldsymbol{\sigma}^a$, 其中 $\boldsymbol{\sigma}^p$ 为被动弹性响应应力, $\boldsymbol{\sigma}^a$ 为主动收缩应力. 需要指出的是 $\boldsymbol{\sigma}^e$ 并不是总的固体应力, 而应为如方程(6)描述, 即

$$\boldsymbol{\sigma}(\mathbf{x}, t) = -p\mathbf{I} + \mu[\nabla \mathbf{u} + (\nabla \mathbf{u})^T] + \boldsymbol{\sigma}^e \quad (8)$$

从方程(6)中可知, 左心室心肌纤维视作超弹性粘性不可压材料, 和流体具有相同的 $\rho = 1.0 \text{ g/ml}$ 和 $\mu = 0.05 \text{ cP}$. 需要指出的是这样的假定有利于数值实现, 但并不是必须的, IB/FE 方法可以处理空间不同密度和粘度^[21]. 此外在我们的模型中, 心肌纤维的密度非常接近血液密度, 同时 $\mu[\nabla \mathbf{u} + (\nabla \mathbf{u})^T]$ 远小于 $\boldsymbol{\sigma}^e$, 因此相同的 ρ 和 μ 对于计算结果的影响可忽略.

心肌的被动弹性响应能用 HO 模型对应的超弹性应变能泛函 W 来描述^[1]:

$$W = \frac{a}{2b} e^{b(I_1-3)} + \sum_{i=f,s} \frac{a_i}{2b_i} \left(e^{b_i(\tilde{I}_{4i}-1)} - 1 \right) + \frac{a_{fs}}{2b_{fs}} \left(e^{b_{fs}(I_{8fs})^2} - 1 \right) \quad (9)$$

其中 a 、 b 、 a_i 、 b_i ($i = f, s, fs$) 为 8 个材料参数. $I_1 = \text{tr}(\mathbf{C})$, 其中 $\mathbf{C} = \mathbf{F}^T \mathbf{F}$ 为右柯西-格林形变张量. $\tilde{I}_{4i} = \max(I_{4i}, 1)$ ($i = f, s$), $I_{4f} = \mathbf{f}_0^T \mathbf{C} \mathbf{f}_0 = \mathbf{f} \cdot \mathbf{f}$ 、 $I_{4s} = \mathbf{s}_0^T \mathbf{C} \mathbf{s}_0 = \mathbf{s} \cdot \mathbf{s}$ 、 $\mathbf{f} = \mathbf{F} \mathbf{f}_0$ 、 $\mathbf{s} = \mathbf{F} \mathbf{s}_0$, 而 $\mathbf{f}_0 = \mathbf{f}_0(\mathbf{X})$ 、 $\mathbf{s}_0 = \mathbf{s}_0(\mathbf{X})$ 分别为参考坐标系下心肌纤维和片层方向的单位向量, I_{4f} 、 I_{4s} 分别为心肌纤维和片层方向拉伸 λ_f 、 λ_s 的平方. 此外, $I_{8fs} = \mathbf{f}_0^T \mathbf{C} \mathbf{s}_0 = \mathbf{f} \cdot \mathbf{s}$.

基于上述 W , 可以得到修正被动弹性响应应力 (即第一 Piola-Kirchhoff 应力) 张量

$$\mathbf{P}^p = \frac{\partial W}{\partial \mathbf{F}} - a e^{b(I_1-3)} \mathbf{F}^{-T}, \quad a e^{b(I_1-3)} \mathbf{F}^{-T} \text{ 的作用是使}$$

得在初始状态下 $\mathbf{F} = \mathbf{I}$, $\mathbf{P}^p = 0$ ^[20]. 相应的被动弹性响应应力即为

$$\boldsymbol{\sigma}^p = J^{-1} \frac{\partial W}{\partial \mathbf{F}} \mathbf{F}^T - J^{-1} a e^{b(I_1-3)} \mathbf{I} \quad (10)$$

其中, 而主动收缩应力张量为 $\mathbf{P}^a = JT \mathbf{F} \mathbf{f}_0 \otimes \mathbf{f}_0$, 相应的主动收缩应力即为

$$\boldsymbol{\sigma}^a = T \mathbf{f} \otimes \mathbf{f} \quad (11)$$

其中 $T(\mathbf{x}, t)$ 为主动收缩力, 与心肌纤维拉伸 λ_f 、

变化率 $\frac{\partial \lambda_f}{\partial t}$ 以及细胞内钙离子浓度 $[Ca^{2+}]_i$ 有关, 详见下节.

4 基于细胞尺度的主动收缩力

4.1 FK 细胞尺度电势模型与钙离子浓度

Fenton 和 Karma 于 1998 年提出了描述细胞电势演化过程的模型^[15], 为了和经验数据吻合, 本文引入了激励电流项, 得到如下 FK-S 模型:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = -J_{fi}(u; v) - J_{so}(u) - J_{si}(u; w) - J_{stim}(t) \quad (12)$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} = \frac{(1-v)H(u_c - u)}{\tau_{v1}^- H(u - u_v) + \tau_{v2}^- H(u_v - u)} - \frac{vH(u - u_c)}{\tau_v^+} \quad (13)$$

$$\frac{\partial w}{\partial t} = \frac{(1-w)H(u_c - u)}{\tau_w^-} - \frac{wH(u - u_c)}{\tau_w^+} \quad (14)$$

其中

$$J_{fi}(u; v) = -\frac{v}{C_m / g_{fi}} (1-u)(u - u_c) H(u - u_c)$$

为标准化的去极化快内向电流 (对应钠离子电流为 $I_{fi} = J_{fi} C_m (V_{fi} - V_0)$);

$$J_{so}(u) = \frac{u}{\tau_0} H(u_c - u) + \frac{1}{\tau_r} H(u - u_c) \text{ 为标准}$$

化的复极化慢外向电流 (对应钾离子电流 $I_{so} = J_{so} C_m (V_{fi} - V_0)$);

$$J_{si}(u; w) = -\frac{w}{2\tau_{si}}(1 + \tanh(k(u - u_c^{si}))) \text{ 为平衡}$$

$J_{so}(u)$ 的标准化的慢内向电流 (对应钙离子电流

$$I_{si} = J_{si} C_m (V_{fi} - V_0);$$

$$J_{stim} = I_{stim} / (C_m (V_{fi} - V_0)) \text{ 为标准化的激励电}$$

$$\text{流 (其中 } I_{stim} = \begin{cases} -29 \text{ mV} & (t \leq 1.5 \text{ ms}) \\ 0 \text{ mV} & (t > 1.5 \text{ ms}) \end{cases});$$

而 $u = (V - V_0) / (V_{fi} - V_0)$ 为无量纲电势 (V 为细胞膜电势), v 、 w 分别为钠离子、钙离子对应的门限变量. 其他参数说明如下: C_m 为细胞膜电量, V_0 为剩余电势, V_{fi} 为 Nernst 电势, u_c 、 u_v 、 u_c^{si} 为标准化电势阈值, τ_0 、 τ_r 、 τ_{si} 、 τ_{v1}^- 、 τ_{v2}^- 、 τ_v^+ 、 τ_w^- 、 τ_w^+ 为各种时间常数, k 、 \bar{g}_{fi} 为常数.

将上述钙离子电流 I_{si} 代入以下模型^[22]:

$$\frac{d[Ca^{2+}]_i}{dt} = -10^{-7} I_{si} + 0.07 (10^{-7} - [Ca^{2+}]_i) \quad (15)$$

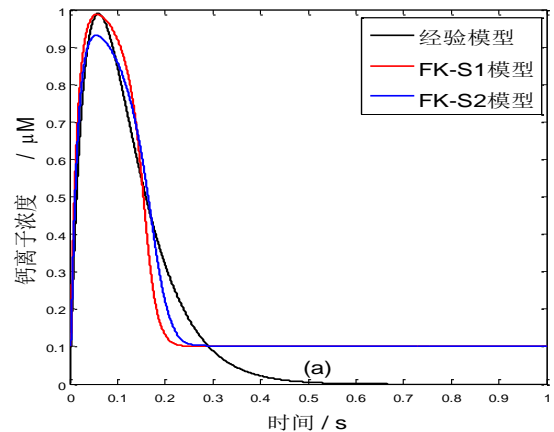
可得钙离子浓度 $[Ca^{2+}]_i$ 的演化规律.

4.2 参数优化

文献[23]中给出了 $[Ca^{2+}]_i$ 演化的经验曲线, 本文将优化上述 FK-S 模型的参数, 使所得 I_{si} 代入(11)算出的 $[Ca^{2+}]_i$ 演化曲线与经验曲线尽可能吻合. 从 J_{si} 的表达式可以看到, 标准化的钙离子电流与 τ_{si} 、 k 、 u_c^{si} 这 3 个参数直接相关, 与 τ_w^+ 、 τ_w^- 、 u_c 这 3 个参数间接相关. 本文基于[24]中遗传 Hide-Seek 优化算法, 获得 3 参数 (τ_{si} 、 k 、 u_c^{si}) 优化模型 FK-S1 和 6 参数 (τ_w^+ 、 τ_w^- 、 u_c 、 τ_{si} 、 k 、 u_c^{si}) 优化模型 FK-S2, 优化结果见表 1. 相对于 $[Ca^{2+}]_i$ 的经验曲线, FK-S1、FK-S2 模型基于无穷范数的相对误差分别为 0.2003、0.1091, 如图 2(a)所示.

表 1 模型参数

	FK 模 型	FK-S1 模 型	FK-S2 模 型
$C_m (\mu F / cm^2)$	1	1	1
$V_0 (mV)$	-85	-85	-85
$V_{fi} (mV)$	15	15	15
$\bar{g}_{fi} (mmho / cm^2)$	5.8	5.8	5.8
u_v	0.5	0.5	0.5
τ_0	12.5	12.5	12.5
τ_r	130	130	130
τ_v^+	10	10	10
τ_{v1}^-	18.2	18.2	18.2
τ_{v2}^-	18.2	18.2	18.2
τ_w^+	1020	1020	1019.48
τ_w^-	80	80	80.06
u_c	0.13	0.13	0.29
τ_{si}	127	134.67	138.41
k	10	7.48	4.39
u_c^{si}	0.85	0.77	0.69



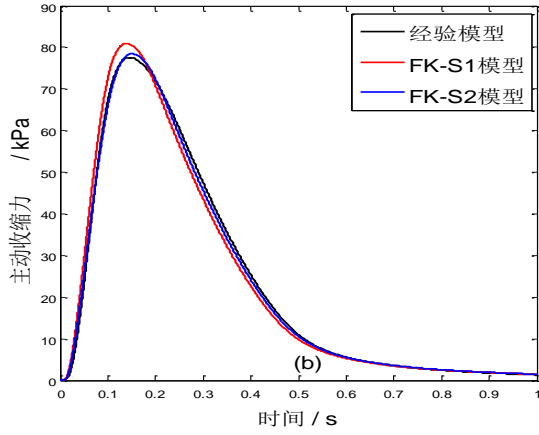


图 2 心肌细胞电势力学模型比较: (a)单个心动周期内的钙离子浓度曲线; (b)单个心动周期主动收缩力曲线

4.3 主动收缩力的计算

根据文献[16], 心肌细胞产生的主动收缩力是基于心肌纤维拉伸 λ_f 、其变化率 $\frac{\partial \lambda_f}{\partial t}$ 以及细胞内钙离子浓度 $[Ca^{2+}]_i$ 的函数。首先基于上述所得细胞内钙离子浓度, 可得如下肌钙蛋白钙离子浓度 $[Ca^{2+}]_{tr}$ 的演化模型:

$$\frac{d[Ca^{2+}]_{tr}}{dt} = k_{on}[Ca^{2+}]_i([Ca^{2+}]_{tr_max} - [Ca^{2+}]_{tr}) - k_{off}[Ca^{2+}]_{tr} \quad (16)$$

其中 $k_{on}(=1.0 \mu M^{-1} s^{-1})$ 为结合率, $k_{off} = k_{off_ref} \left(1 - \frac{T}{\gamma_0 T_{ref}}\right)$ 为非结合率, $k_{off_ref}(=20 s^{-1})$ 为无主动收缩力情况下的非结合率, T 为前述主动收缩力, $\gamma_0(=2.0)$ 为模型参数, T_{ref} 为剩余肌节长度处的最大主动收缩力。而原肌球蛋白钙离子浓度 z 满足如下方程:

$$\frac{dz}{dt} = \alpha_0 \left(\frac{[Ca^{2+}]_{tr}}{[Ca^{2+}]_{tr_half}} \right)^n (1-z) - \alpha_{r1} z - \alpha_{r2} \frac{z^{n_r}}{z^{n_r} + K_z^{n_r}} \quad (17)$$

其中

$$[Ca^{2+}]_{tr_half} = \frac{[Ca^{2+}]_{tr_max} [Ca^{2+}]_{half}}{[Ca^{2+}]_{half} + \frac{k_{off_ref}}{k_{on}} \left(1 - \frac{1 + \beta_0(\lambda_f - 1)}{2\gamma_0}\right)}$$

为半激活状态下的肌钙蛋白浓度, 而 $[Ca^{2+}]_{half} = [Ca^{2+}]_{half_ref} (1 + \beta_1(\lambda_f - 1))$, $n(=3)$ 、 $n_r(=3)$ 、 $K_z(=0.15)$ 、 $\alpha_0(=8.0 s^{-1})$ 、 $\alpha_{r1}(=2.0 s^{-1})$ 、 $\alpha_{r2}(=1.75 s^{-1})$ 、 $\beta_0(=4.9)$ 、 $\beta_1(=-4.0)$ 、 $[Ca^{2+}]_{tr_max} = 70 \mu M$ 、 $[Ca^{2+}]_{half_ref} = 1.05 \mu M$ 均为模型参数。等容积收缩力为 $T_0 = T_{ref} (1 + \beta_0(\lambda_f - 1)) \frac{z}{z_{max}}$, 其中

$$z_{max} = \frac{\alpha_0 / ([Ca^{2+}]_{tr_half} / [Ca^{2+}]_{tr_max})^n - \frac{\alpha_{r2} z_p^{n_r}}{z_p^{n_r} + K_z^{n_r}} \left(1 - \frac{n_r K_z^{n_r}}{z_p^{n_r} + K_z^{n_r}}\right)}{\alpha_{r1} + \frac{\alpha_{r2} z_p^{n_r-1} n_r K_z^{n_r}}{(z_p^{n_r} + K_z^{n_r})^2} + \alpha_0 / ([Ca^{2+}]_{tr_half} / [Ca^{2+}]_{tr_max})^n}$$

而 $z_p(=0.85)$ 为模型参数。再给定关于 $Q_i(i=1,2,3)$ 的方程:

$$\frac{dQ_i}{dt} = A_i \frac{d\lambda_f}{dt} - \alpha_i Q_i \quad (18)$$

其中 $A_1(=-29)$ 、 $A_2(=138)$ 、 $A_3(=129)$ 、 $\alpha_1(=30 s^{-1})$ 、 $\alpha_2(=130 s^{-1})$ 、 $\alpha_3(=625 s^{-1})$ 为模型参数。最终, T 可由下式给出:

$$T = \begin{cases} T_0 \frac{1 + a \sum_{i=1}^3 Q_i}{1 - \sum_{i=1}^3 Q_i} & (\sum_{i=1}^3 Q_i < 0) \\ T_0 \frac{1 + (1 + 2a) \sum_{i=1}^3 Q_i}{1 + \sum_{i=1}^3 Q_i} & (\sum_{i=1}^3 Q_i \geq 0) \end{cases} \quad (19)$$

为了进一步验证 FK-S1、FK-S2 模型的优劣, 现

取定 T 的初值为 0kPa , $\lambda_f = 1.15$, $\frac{d\lambda_f}{dt} = -0.15$, $T_{ref} = 56.2\text{kPa}$, 则可得 NHS 模型^[18]中 T 的经验曲线. 相较之下, FK-S1、FK-S2 模型所得的 T 基于无穷范数的相对误差分别为 0.0807、0.0339, 如图 2(b)所示. 综上所述, 可知 FK-S2 模型与经验结果更为吻合. 本文将采用更为准确的 FK-S2 模型来计算钙离子浓度, 将上述左心室计算模型节点处的 λ_f 代入上述公式即可获得相应的主动收缩力 T , 进而获得左心室所产生的主动收缩应力 σ^a . 由于上述方程中的参数来自于动物实验, 所计算的 T 不能直接用于人类心肌, 需要在公式(11)中引入额外的一个参数 T_{scale} 被引进, 如下

$$\sigma^a = T_{scale} T \mathbf{f} \otimes \mathbf{f} \quad (20)$$

T_{scale} 的取值需要针对不同的心脏模型优化. 另外, 由于假定器官内 (左心室) $[Ca^{2+}]_i$ 在空间上分布均匀^[15], 那么基于细胞尺度算出的 σ^a 可直接转化为对应网格节点处的 σ^a . 下节的数值结果验证了这种假设的合理性.

5 边界条件以及数值实现

在心底平面, 长轴方向和圆周方向位移为零, 仅允许径向运动, 其它区域可自由变形, 包括心尖. 心脏壁上采用无滑移边界条件, 零压力边界条件应用于整个计算流体区域边界. 在计算过程中, 压力均匀加载于心脏内壁. 考虑到在重构的心脏模型中未包含左心房以及相关大血管, 以及没有在体的整个心动周期血液压力测量值, 我们主要模拟左心室在舒张和收缩末期的力学状态. 首先, 压力从 0 增加至舒张期末期压力 (8mmHg, 采用正常人的估计), 当左心室内腔容积等于相应临床测量值, 压力继续增加直至收缩期末期压力 (150mmHg, 来自于测量的大臂血压峰值), 同时细胞内钙离子溶度增加直至峰值, 然后维持峰值水平不变, 用来近似收缩期末期心肌细胞内的动力学过程. 对于健康左心室, 心电信号传导时间要快大于 (40ms) 力学收缩过程 (200-300ms), 从而在本模型中, 我们假定整

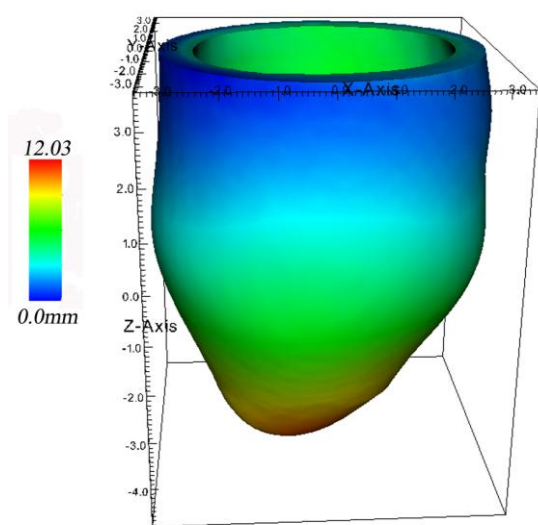
个左心室在同时收缩, 而不考虑心电传导迟滞. 此外认为不同空间位置上的心肌细胞力学和电学行为一致. 这些假定被广泛应用在现今的心脏力学模拟中^[25].

整体计算流体区域大小为 $15\text{cm} \times 15\text{cm} \times 15\text{cm}$, 离散网格 $64 \times 64 \times 64$. 目前, 由于在 IB/FE 数值实现过程中采用了显式有限差分法, 为了保证数值稳定性, 需要采用小时间步长 ($1.22 \times 10^{-4}\text{s}$). 更多详细描述请见[13, 14].

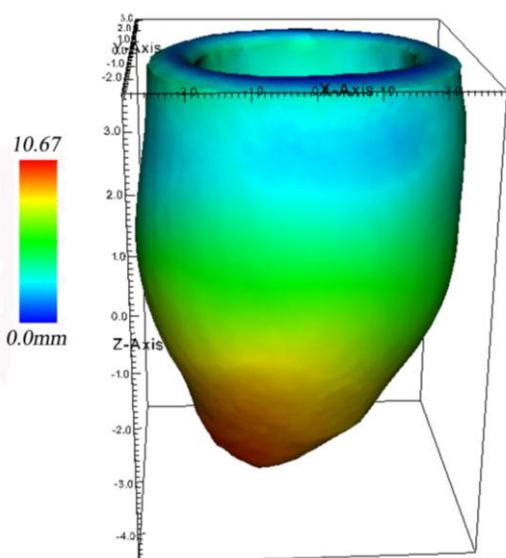
如前所述, 我们需要确定心肌组织的被动和主动材料属性, 即 a 、 b 、 a_i 、 b_i ($i = f, s, fs$) 和 T_{scale} . 首先, 通过保证仿真结果中的左心室内腔容积和临床测量值一致 (误差小于 5%), 可获得如下合理的参数: $a = 0.24\text{kPa}$ 、 $b = 5.08$ 、 $a_f = 1.46\text{kPa}$ 、 $b_f = 4.15$ 、 $a_s = 0.87\text{kPa}$ 、 $b_s = 1.6$ 、 $a_{fs} = 0.3\text{kPa}$ 、 $b_{fs} = 1.3$. 随后, 调整 T_{scale} 通过模拟心脏收缩过程, 为了使得模拟得到的左心室内腔容积和临床测量值以达到一致 (小于 5%), 可得优化后的 T_{scale} 为 3.0.

6 数值结果与分析

基于前述多尺度、多物理场计算框架, 本文成功模拟了左心室在从舒张末期变化到收缩末期这一动态过程. 图 3(a)、(b)分别给出了左心室在舒张末期 (压力为 8mmHg)、收缩末期 (压力为 150mmHg) 的位移与形变, 相应的内腔容积分别为 136mL 和 64mL, 这与基于 MR 图像所得的舒张末期、收缩末期对应的室内容积 143mL 和 67mL 相吻合 (误差小于 5%).



(a)



(b)

图3 左心室位移与形变: (a)舒张末期; (b)收缩末期

从图4也可看出:不论是在舒张末期还是在收缩末期,仿真得到的左心室内壁面(红色曲面)和相应CMR图像所示内壁面所处位置基本重合,进一步验证了本文相关模型假设和数值模拟方法的有效性。但是从长轴方向的显示的结果(图4(a)、(c))来看,仿真内壁面和真实内壁面在心尖处稍有偏

差,可能的原因是在计算过程中心底在长轴方向固定,而在实际中心底存在较大长轴方向上的运动,由于心包的限制,心尖的运动反而要小。

图5给出了收缩末期左心室的主动收缩力 T_{scale} T ,由表2可知,主动收缩力的均值为 $80 \pm 20\text{kPa}$,除心尖外,其在整个左心室计算区域内的分布是相对均匀的。这样的分布预示心肌细胞在主动收缩过程中的贡献是趋于均匀的,这符合人类健康心脏功能,说明心脏可以最优的方式满足身体所需血液的供应。

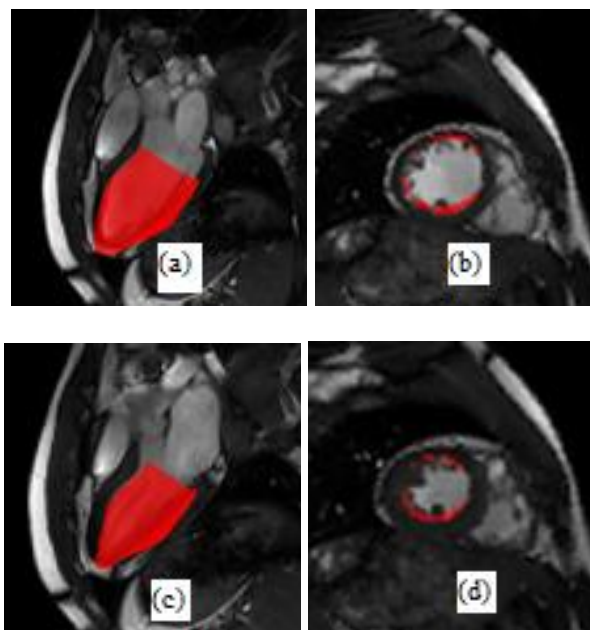


图4 左心室内壁面的计算结果和核磁共振图像的比较: (a)舒张末期长轴方向的心脏内壁面重叠结果; (b)舒张末期短轴方向的肝脏内壁面重叠结果; (c)收缩末期长轴方向的肝脏内壁面重叠结果; (d)收缩末期短轴方向的肝脏内壁面重叠结果

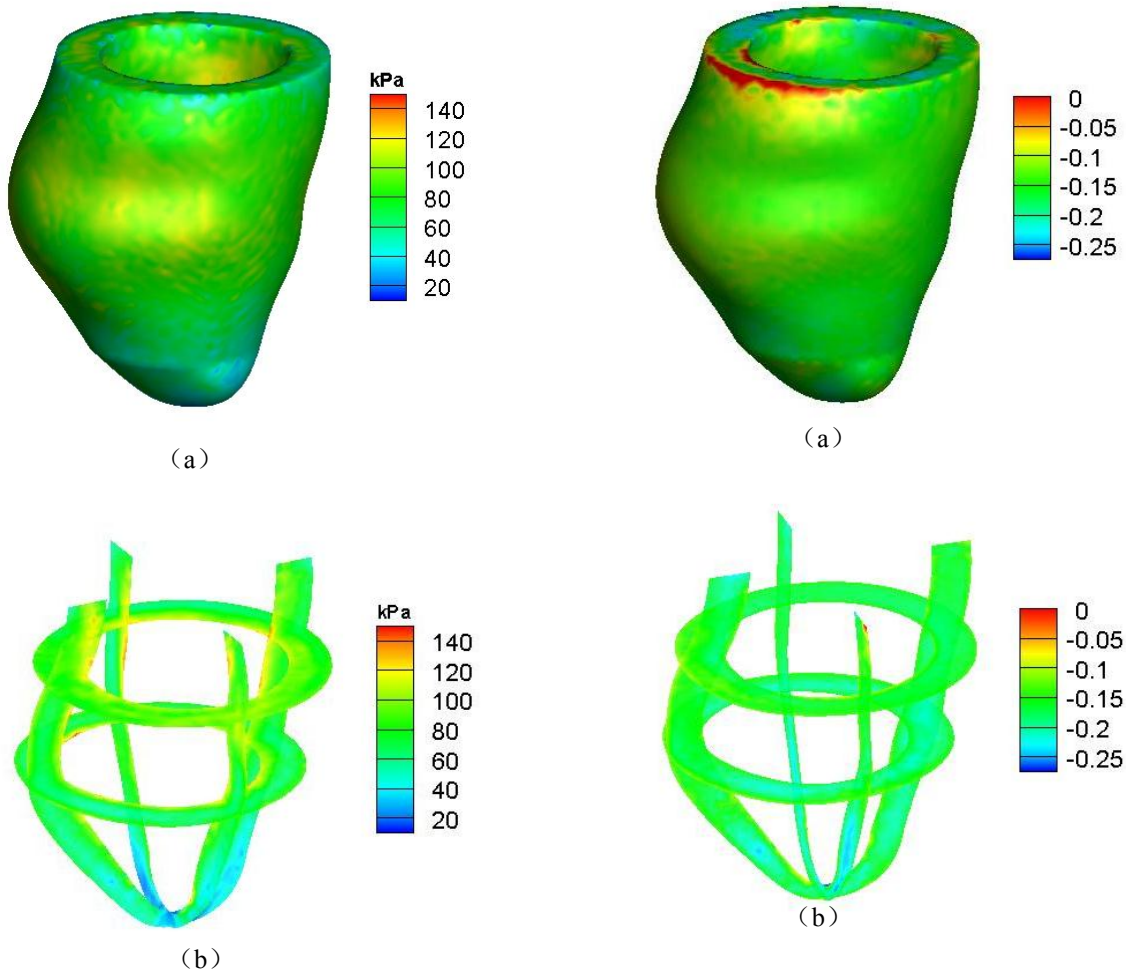


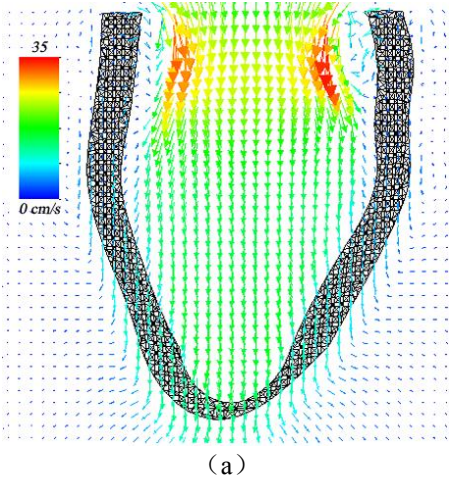
图 5 收缩末期左心室的主动收缩力(a)以及在不同切面上的分布(b)

图 6 收缩末期左心室的应变分布: (a)心肌纤维方向的应变; (b) 在不同切面上的心肌纤维应变分布

表 2 左心室收缩末期的应变和主动收缩力均值

	均值
主动收缩力	$80 \pm 20 \text{ kPa}$
心肌纤维方向的应变	-0.166 ± 0.0325
周向应变	-0.16 ± 0.04
跨壁应变	0.377 ± 0.18

图 6 给出了收缩末期左心室的应变分布, 除了在心尖和心底有不均匀现象外, 在其他部分的分布是均匀的, 这也符合健康人类心脏的应变分布规律. 表 2 给出了应变的均值, 相应的变化范围与[26]中的结果一致.



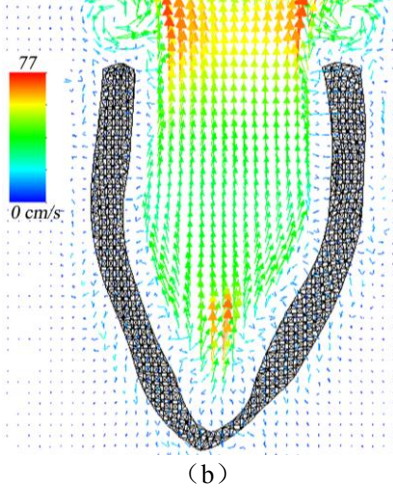


图 7 舒张(a)和收缩(b)过程中速度向量图

图 7 描绘了左心室舒张和收缩过程中的速度分布。在舒张时，血液通过左心房进入左心室直至心尖。相应的，在收缩时，由于心室壁的收缩运动，血液从整个左心室中推出流向整个身体。从图 7(b)中可见，整个左心室中的血液（含心尖）都从心肌纤维的收缩中获得流向全身的动能，无滞流区。然而，由于模型中未包含左心房，动脉系统以及心脏瓣，图 7 中的血液流动并不代表实际中心室内血流。

7 结论

本文给出来基于 CMR 图像的多尺度、多物理场计算框架，模拟了健康人类的左心室在舒张末期和收缩末期的力学行为。所得计算结果与基于 CMR 图像的结果以及已有研究结果相符，既验证了本文方法的有效性，同时也验证了文中模型从细胞尺度的主动收缩过程到左心室的泵血功能这一过程的合理性。接下来，我们将在此框架下研究心肌梗塞病人的左心室力学表现，有望从中获得有临床应用价值的结果。同时，在左心室计算模型上需要更进一步的改进，比如添加心包结构、左心房以及周围大血管，再利用不同的方法[27]来建立计算模型等等。

附录 A:

为了隐式追踪并且分割目标边界，可引入水平

集函数 ϕ ，使得其零等值线即为内、外壁所在位置。

为了使得算法能够适用于非均匀图像的分割，特别引入了边缘检测算子，构造出如下拟局部二值模拟项：

$$F_{New} = \alpha \int g(\mathbf{x}) |I_0(\mathbf{x}) - c_1|^2 H(\phi(\mathbf{x})) d\mathbf{x} + \beta \int g(\mathbf{x}) |I_0(\mathbf{x}) - c_2|^2 (1 - H(\phi(\mathbf{x}))) d\mathbf{x}, \quad (A1)$$

其中 $c_1 = \int g I_0 H(\phi) d\mathbf{x} / \int H(\phi) d\mathbf{x}$ ， $c_2 = \int g I_0 (1 - H(\phi)) d\mathbf{x} / \int (1 - H(\phi)) d\mathbf{x}$ ， α 、 β 为模型参数， $H(\cdot)$ 是 Heaviside 函数， $g = 1/(1 + \nabla K_\sigma * I_0)$ 是边缘检测算子（其中 $K_\sigma * I_0$ 是图像灰度值 I_0 和 Gaussian 核 $K_\sigma = e^{-\frac{|\mathbf{x}|^2}{2 \cdot 1.5^2}} / ((2\pi)^{11/2} \cdot 1.5)$ 的卷积）。

为了加速水平集函数零等值线的运动，减少算法运行时间，需要利用如下几何项

$$F_{Geom} = \gamma \int g(\mathbf{x}) H(\phi(\mathbf{x})) d\mathbf{x}. \quad (A2)$$

当 γ 为正值时，会使得 ϕ 的零等值线逐渐收缩；反之，该活动零等值线将扩张。几何项(A2)仅与面积相关，没有利用其他的几何项（如长度项），减少了部分偏导数的计算量，同时也简化了最终的模型。

最后，为了消除重新初始化水平集函数带来的耗时影响，还可采用如下加权惩罚项

$$F_p = \lambda \int \frac{1}{2} (|\nabla \phi| - 1)^2 d\mathbf{x}, \quad (A3)$$

其中， λ 为加权因子。综合考虑(A1)-(A3)的影响，最终可定义如下总能量泛函：

$$F_T = F_{New} + F_{Geom} + F_p. \quad (A4)$$

在上述总能量泛函中， $F_{New} + F_{Geom}$ 能够驱使水平集函数零等值线逐渐向目标边界运动，而 F_p 则是尽量维持水平集函数为符号距离函数，从而避免了水平集函数的重新初始化。

固定参数 α 、 β 、 γ 和 λ ，通过求解上述总能

量泛函(A4)关于 ϕ 的变分极值问题, 可以导出关于 ϕ 的 Euler-Lagrange 方程[11]:

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} = -\alpha g(I_0 - c_1)^2 + \beta g(I_0 - c_2)^2 + \gamma g(\phi) + \lambda \left[\Delta \phi - \nabla \cdot \frac{\nabla \phi}{|\nabla \phi|} \right], \quad (\text{A5})$$

此处, $\delta(\cdot)$ 为一维狄拉克 Delta 函数. 本文将采

用上述 Level Set 图像分割模型(A5)来分割左心室内、外壁: 通过设置 Matlab 相关命令, 可手动选取初始 Level Set 函数, 使得其零水平集处于左心室内、外壁之间; 之后, 模型参数取为 $\alpha = \beta = 0.001$ 、 $\lambda = 0.02$, 当取 $\gamma = 1.5$ 时, 水平集的零等值线将收缩, 用于分割左心室内壁, 当取 $\gamma = -1.5$ 时, 水平集的零等值线将扩张, 用于分割左心室外壁.

参考文献

1. Holzapfel, G.A. and R.W. Ogden, *Constitutive modelling of passive myocardium: a structurally based framework for material characterization*. Philos Trans A Math Phys Eng Sci, 2009. **367**(1902): p. 3445-75.
2. Gao, H., et al., *Initial Experience with a Dynamic Imaging-Derived Immersed Boundary Model of Human Left Ventricle*, in *Functional Imaging and Modeling of the Heart*, S. Ourselin, D. Rueckert, and N. Smith, Editors. 2013, Springer Berlin Heidelberg. p. 11-18.
3. Wang, H.M., et al., *A modified Holzapfel-Ogden law for a residually stressed finite strain model of the human left ventricle in diastole*. Biomech Model Mechanobiol, 2014. **13**(1): p. 99-113.
4. Yang, C., et al., *Using contracting band to improve right ventricle ejection fraction for patients with repaired tetralogy of Fallot: a modeling study using patient-specific CMR-based 2-layer anisotropic models of human right and left ventricles*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2013. **145**(1): p. 285-93, 293 e1-2.
5. Zhu, Y., et al., *A numerical study of a heart phantom model*. International Journal of Computer Mathematics, 2014: p. 1-17.
6. Tang, D., et al., *Multi-Physics MRI-Based Two-Layer Fluid-Structure Interaction Anisotropic Models of Human Right and Left Ventricles with Different Patch Materials: Cardiac Function Assessment and Mechanical Stress Analysis*. Comput Struct, 2011. **89**(11-12): p. 1059-1068.
7. Liu, L.-X., et al., *A Method for Segmenting Cardiac Magnetic Resonance Images Using Active Contours*. Chinese Journal of Computers, 2012. **35**(1): p. 146-153.
8. Kadir, K., et al., *LV wall segmentation using the variational level set method (LSM) with additional shape constraint for oedema quantification*. Physics in Medicine and Biology, 2012. **57**(19): p. 6007-6023.
9. Saba, L., et al., *Semiautomated analysis of carotid artery wall thickness in MRI*. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2014. **39**(6): p. 1457-1467.
10. Chan, T.F. and L.A. Vese, *Active contours without edges*. IEEE Transactions on Image Processing, 2001. **10**(2): p. 266-277.
11. Li, C.M., et al., *Level Set Evolution without Re-Initialization: A New Variational Formulation*. 2005. **1**: p. 430-436.
12. Peskin, C.S., *The immersed boundary method*. Acta Numerica, 2003. **11**.
13. Griffith, B.E. and X.Y. Luo, *Hybrid finite difference/finite element version of the immersed boundary method*. International Journal for Numerical Methods in Engineering, 2012. **submitted**.
14. Gao, H., et al., *Dynamic finite-strain modelling of the human left ventricle in health and disease using an immersed boundary-finite element method*. IMA Journal of Applied Mathematics, 2014. **in press**.
15. Fenton, F. and A. Karma, *Vortex dynamics in three-dimensional continuous myocardium with fiber rotation: Filament instability and fibrillation*. Chaos, 1998. **8**(1): p. 20-47.
16. Niederer, S.A., P.J. Hunter, and N.P. Smith, *A quantitative analysis of cardiac myocyte relaxation: a simulation study*. Biophys J, 2006. **90**(5): p. 1697-722.
17. Cai, L., H. Gao, and W. Xie, *Variational level set method for left ventricle segmentation*. 2013: p. 1-4.
18. Wang, H.M., et al., *Structure-based finite strain modelling of the human left ventricle in diastole*. International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering, 2013. **29**(1): p. 83-103.
19. Boffi, D., L. Gastaldi, and L. Heltai, *Numerical Stability of the Finite Element Immersed Boundary Method*. Mathematical Models and Methods in Applied Sciences, 2007. **17**(10): p. 1479-1505.
20. Gao, H., et al., *Quasi-static image-based immersed boundary-finite element model of left ventricle under diastolic loading*. International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering, 2014: p. n/a-n/a.
21. Fai, T.G., et al., *Immersed Boundary Method for Variable Viscosity and Variable Density Problems Using Fast Constant-Coefficient Linear Solvers I: Numerical Method and Results*. SIAM Journal on Scientific Computing, 2013. **35**(5): p. B1132-B1161.
22. Beeler, G.W. and H. Reuter, *Reconstruction of the action potential of ventricular myocardial fibres*. J Physiol, 1977. **268**(1): p. 177-210.
23. Hunter, P.J., A.D. McCulloch, and H.E.D.J. ter Keurs, *Modelling the mechanical properties of cardiac muscle*. Progress in Biophysics and Molecular Biology, 1998. **69**(2-3): p. 289-331.
24. Xie, W.X., W. Xu, and L. Cai, *Optimized transfer trajectories in the earth-moon system*. Chinese Physics B, 2008. **17**(1): p. 350-355.

25. Krishnamurthy, A., et al., *Patient-specific models of cardiac biomechanics*. Journal of Computational Physics, 2013. **244**: p. 4-21.
26. Moore, C.C., et al., *Three-dimensional systolic strain patterns in the normal human left ventricle: characterization with tagged MR imaging*. Radiology, 2000. **214**(2): p. 453-66.
27. Xu, Z., P.K. Saha, and S. Dasgupta, *Tensor scale: An analytic approach with efficient computation and applications*. Computer Vision and Image Understanding, 2012. **116**(10): p. 1060-1075.

Multi-scale Modelling of the Human Left Ventricle

Li Cai^{1*}, Hao Gao^{2*}, Xiaoyu Luo² & Yufeng Nie¹

1 School of Science, Northwestern Polytechnical University, Xi'an 710129, China;

2 School of Mathematics and Statistics, University of Glasgow, Glasgow G12 8QW, UK

In this paper, a multi-scale computational frame is proposed to simulate dynamics of the human left ventricle. First of all, a modified Level Set method is used to segment the cardiac magnetic resonance imaging and then reconstruct the 3D computational domain of the left ventricle. The Holzapfel-Ogden's nonlinear and anisotropic model is imposed to calculate the passive elastic response. The Fenton-Karma model with stimulus current is optimized to produce the reasonable membrane potential and intracellular calcium concentration. Based on the obtained calcium concentration, the active tension is calculated. Finally, the passive elastic response and the active tension of the left ventricle are coupled with the blood and the obtained fluid structure interaction is solved by the immersed boundary method. Our numerical results at end-diastole and end-systole are generally in good agreement with the clinical measurement and the earlier studies, which verifies the efficiency of the method.

multi-scale, multi-physics, simulation, left ventricle

PACS: 87.85.G-, 87.85.Tu, 87.19.ug, 87.57.-s